

# **FibroScan i evalueringen av sykdomsprogresjon hos pasienter med primær biliær cirrhose.**

## **Sammenlikning med ikke-invasive biokjemiske markører og symptomscore.**



En prosjektoppgave av legestudent Harald Bull Ragnum,  
Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, 2009

Veileder: Zbigniew Konopski, seksjonsoverlege,  
Leverseksjonen, Avdeling for medisinsk gastroenterologi,  
Oslo Universitetssykehus, Aker.

# **Innholdsfortegnelse**

<b>I. Abstract.....</b>	<b>s. 3</b>
<b>II. Bakgrunn.....</b>	<b>s. 4</b>
II.1 Etiologi, patogenese og komorbiditet	
II.2 Epidemiologi	
II.3 Sykdomspresentasjon, utredning og differensialdiagnoser	
II.4 Histologi	
II.5 Sykdomsfaser og symptomer	
II.6 Behandling og oppfølging	
II.7 Prognose	
II.8 Undersøkelse av leverfibrose	
II.9 Oppgavens mål og problemstillinger	
<b>III. Metode.....</b>	<b>s. 12</b>
III.1 Seleksjon av pasienter og oppretting av database	
III.2 Poliklinisk time	
III.3 Journalopplysninger	
III.4 Svar på problemstillingene og avgrensing av oppgaven	
III.5 Statistikk	
<b>IV. Resultater.....</b>	<b>s. 18</b>
IV.1 De inkluderte pasientene	
IV.2 Data fra biopsitidspunktet	
IV.3 Data fra oppstartstidspunktet for UrsoFalk	
IV.4 Data fra prosjektkonsultasjonen i 2008	
IV.5 Vurdering av progresjon av leverfibrose hos pasienter med PBC	
IV.6 Bedring av de biokjemiske parametrene under behandling med UrsoFalk	
IV.7 Korrelasjon mellom fibrosegrad målt med FibroScan og andre markører og faktorer	
<b>V: Diskusjon.....</b>	<b>s. 27</b>
<b>VI: Referanser.....</b>	<b>s. 30</b>
<b>VII: Takk til.....</b>	<b>s. 31</b>
<b>Vedlegg: Intervjuskjema.....</b>	<b>s. 32</b>

## I. Abstract:

**Aim:** To examine if patients with Primary Biliary Cirrhosis progress in liver fibrosis despite treatment with ursodeoxycholic acid (UrsoFalk), and to study correlations between liver fibrosis measured by transient elastography (FibroScan) and biochemical markers of fibrosis.

**Methods:** We invited 24 patients with PBC to a study consultation containing blood samples, FibroScan examination and interview. We also collected information from the patients' files.

**Results:** We included 16 patients with biopsy result from the time of diagnosis *and* valid FibroScan measurement from the study consultation. Four patients had progressed. Three of these patients had had PBC for more than seven years. The patients in the progression group had a mean duration of disease of 14 years, compared to 7,5 years in the group without progression (p-value 0,11). We achieved valid FibroScan measurements from 21 patients. Liver fibrosis measured by FibroScan had statistically significant correlations with the following variables: Age, duration of disease, thrombocytes, APRI-score and Fib-4 (strongest correlation with Spearmans rho 0,598 and p-value 0,004).

**Discussion:** The difference in progression rate between the groups with short and long duration of disease gives us an indication (with statistically non-significant data) that patients with PBC progress in liver fibrosis as time goes by, in spite of therapy. This is supported by the statistically significant correlations between the FibroScan values and the variables "age" and "duration of disease". The relatively strong correlation to Fib-4 is interesting, but further studies are needed to establish its clinical value.

## **II. Bakgrunn:**

### **II.1 Etiologi, patogenese og komorbiditet:**

Primær biliær cirrhose (PBC) er en autoimmun leversykdom med ukjent etiologi. Sykdommen er ofte assosiert med andre autoimmune sykdommer. Man antar at genetiske faktorer spiller en sterk rolle, blant annet på grunn av den økte risikoen for utvikling av PBC blant pasientenes slektninger.(1) Man har ikke funnet noen assosiasjon mellom sykdommen og bestemte MHC-alleler.(2)

På grunn av den geografiske variasjonen i prevalensrater, samt tilstedeværelse av sykdomsclustere, antar man at miljømessige faktorer er med på å bryte immunologisk toleranse og starte sykdomsutviklingen.(1)

Molekylær etterlikning har blitt foreslått som en mekanisme for initieringen av den autoimmune reaksjonen. Flere agens er trukket frem som mulige utløsende årsaker, blant annet bakterier, virus og eksponering for kjemikalier. En bakterie av spesiell interesse har vært *E. coli*, grunnet økt forekomst av urinveisinfeksjoner hos pasienter med PBC. Faktorer som har blitt assosiert med sykdomsutvikling er røyking, bruk av neglelakk og østrogenbehandling.(1,2)

Sykdommen karakteriseres av en immunmediert destruksjon av de intrahepatiske gallegangene i leveren. Dette gir redusert sekresjon av galle med retensjon av toksiske substanser i leveren. Prosessen fører til leverskade, fibrose, cirrhose og leversvikt.(2)

I en kasus/kontroll-studie fant man at de vanligste komorbide, autoimmune sykdommene hos pasienter med PBC var reumatoid artritt (prevalens 10 %), autoimmun tyreoiditt (9 %), Raynauds syndrom (12 %) og Sjøgrens syndrom (10 %). For autoimmun tyreoiditt, Raynauds syndrom og Sjøgrens syndrom var prevalensen henholdsvis 9, 6 og 20 ganger så høy i gruppen med PBC-pasienter som i kontrollgruppen.(1)

### **II.2 Epidemiologi:**

Prevalensen av PBC varierer betraktelig fra sted til sted. Den rapporterte forekomsten ligger mellom 40 og 400 syke per million, og høyest prevalens finner man i Nord-Europa.(2) Sykdommen er seks ganger så hyppig forekommende hos førstegenerasjonsslektninger av pasienter med PBC som hos andre. I tillegg har førstegenerasjonsslektninger også større risiko for å utvikle andre autoimmune sykdommer.(1) Konkordansraten blant monozygotiske tvillinger er rapportert til 63 %, og kvinne:mann-ratio er på 10:1.(2)

Økt bruk av rutineblodprøver i helseundersøkelser, økt bevissthet rundt sykdommen blant helsepersonell, samt økt tilgjengelighet og sensitivitet for testing av AMA, har ført til at flere diagnostiseres i våre dager enn tidligere, og ofte i et tidligere stadium av sykdommen.(3,6)

## II.3 Sykdomspresentasjon, utredning og differensialdiagnoser:

Klassiske symptomer ved PBC er pruritus (kløe) og asteni (slapphet).(2) Nyere studier viser imidlertid at mer enn 60 % av pasientene er asymptomatiske ved diagnosetidspunktet. Disse pasientene oppdages typisk ved rutineundersøkelser, der man tilfeldig finner et cholestatisk blodprøvemønster med elevasjon av blant annet ALP.(5)

PBC-diagnosen bør mistenkes ved tegn til kronisk cholestase etter eksklusjon av andre årsaker. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) anbefaler følgende retningslinjer for diagnostisering, der en sikker diagnose krever forekomst av alle tre kriteriene, mens en sannsynlig diagnose kan settes ved tilstedeværelse av to kriterier:(4)

1. Biokjemiske tegn til cholestase med elevasjon av alkalisk fosfatase (ALP).
2. Tilstedeværelse av antimitokondrielle antistoffer (AMA).
3. Leverbiopsi forenelig med primær biliær cirrhose, med blant annet destruksjon av intrahepatiske galleganger.

Utredningen bør inneholde eksklusjon av vanlige årsaker til leversykdommer. Dette inkluderer alkohol, medikamenter og virale leversykdommer. Man bør teste for AMA, antinukleære antistoffer (ANA) og anti-glatt-muskelcelle-antistoff (ASMA). AMA er tilstede hos cirka 95 % av pasientene, mens knapt halvparten også har aktivitet i ASMA og ANA. I tillegg bør man gjøre radiologiske undersøkelser for å utelukke primær skleroserende cholangitt eller andre galleveissykdommer.(4)

To andre differensialdiagnoser er autoimmun hepatitt (AIH) og overlappssyndrom. Sistnevnte er en sykdom med karakteristika fra både AIH og PBC og utgjør en diagnostisk utfordring. Tilstedeværelse av overlappssyndrom kan mistenkes ved positive funn ut fra scoringssystemer, som blant annet dette:(4)

1. ALAT > 5 ganger øvre referanseverdi.
2. IgG ≥ 2 ganger øvre referanseverdi og/eller positiv ASMA.
3. Leverbiopsi med moderat til alvorlig periportal eller periseptal inflammasjon.

Pasienter med overlappssyndrom kan ha terapeutisk effekt av kortikosteroider (7), og diagnosen er derfor viktig å stille.

Gullstandarden for vurdering av leverfibrose er undersøkelse av en biopsi. Dette vil også gi større diagnostisk sikkerhet, jamfør diagnosekriteriene nevnt ovenfor.

## II.4 Histologi:

Ved PBC finner man portal, hovedsakelig lymfocyttær, inflammasjon med destruksjon av intrahepatiske galleganger. Ofte dannes det et portalt granulom – på engelsk kalt ”a florid duct lesion”. Den histologiske progresjonen kan deles inn i fire stadier(2,6):

Ved stadium 1 har man kun inflammasjon i portalområdene. I stadium 2 har antallet normale galleganger blitt redusert, og inflammasjonen strekker seg ut av portalfeltene og inn i det omkringliggende parenchymet. Stadium 3 karakteriseres av fibrøse septa som strekker seg

mellom portalfelt, og i stadium 4 har leveren cirrhotiske forandringer med regenerasjonsknuter.(2)

Den histologiske statusen i leveren og pasientenes kliniske symptomer trenger ikke stemme overens. I tillegg er de histologiske forandringene ofte heterogent utbredt. På grunn av dette ser man ofte karakteristika fra forskjellige histologiske stadier i én enkelt leverbiopsi.(2,6)

Leverfibrose kommer som en respons på kronisk leversykdom, uavhengig av årsaken. Den ses som regel først etter at en sykdomsprosess har pågått en viss tid. Tradisjonelt har man regnet fibrosedannelsen som en irreversibel prosess, men i den senere tid er det reist tvil om dette. Det er økende grunnlag for å betrakte leverfibrose som potensielt reversibel.(7)

I en review-artikkel om leverfibrose skriver Zois og medarbeidere: ”Å fjerne den underliggende årsaken til leverskade er den mest effektive intervensjon i behandlingen av leverfibrose. Når man starter tidlig i forløpet kan dette være høyst effektivt, og det kan føre til en tilnærmet normalisering av leverhistologien.”(7) Eksempler på underliggende årsaker som trekkes frem er alkoholabstinens ved alkoholisk steatohepatitt, eliminasjon av virus ved Hepatitt B og C og årelating ved hemokromatose.(7)

Ved undersøkelse av fibrose i leveren kan man si noe om hvilket stadium sykdommen befinner seg i. Dette er interessant i forhold til spørsmål om effekt av behandling, om alvorlighetsgraden av sykdom, om risikoen for komplikasjoner og om prognose.

Leverfibrose kan klassifiseres etter det semi-kvantitative systemet METAVIR. Graderingen er slik:(8)

- F0: Ingen fibrose.
- F1: Portal fibrose uten septa.
- F2: Portal fibrose og noen få septa som brer seg ut i leverlobuli.
- F3: Flere septa som strekker seg over til andre portalområder – såkalt brodannende fibrose.
- F4: Cirrhose med regenerasjonsknuter.

## **II.5 Sykdomsfaser og symptomer:**

Marlyn J. Mayo beskriver i en artikkel (6) fire sykdomsfaser av PBC. Disse er den prekliniske fasen, den asymptomatiske fasen, den symptomatiske fasen og fasen med leversvikt:

### Den prekliniske fasen:

Den tidligste kjente manifestasjonen av PBC er forekomst av antimitokondriell reaktivitet i immunoglobulinene i serum og på overflaten av galleepitelcellene.(6)

### Den asymptomatiske fasen:

Den asymptomatiske fasen er kjennetegnet av konstant forhøyede leverenzymmer i fravær av symptomer. I starten kan pasientene ha økning i ASAT og ALAT, men etter hvert utvikler det seg et klassisk cholestasemønster med elevasjon av ALP og gamma-GT.(6)

### Den symptomatiske fasen:

Symptomer (og tegn) assosiert med PBC kan deles inn i to grupper: systemiske symptomer og symptomer knyttet til portal hypertensjon. Asteni (slapphet) er det vanligst rapporterte, systemiske symptomet. Pruritus (kløe) er også et vanlig symptom som gjerne fluktuerer noe fra dag til dag, og som i tillegg ofte følger en circadian rytme med større intensitet på kveldene. Magesmerter er noe sjeldnere rapportert. Ved portal hypertensjon kan ascites og blødende øsofagusvaricer utvikle seg. (6)

### Fasen med leversvikt:

Denne fasen karakteriseres av tiltakende bilirubinstigning og kan regnes som et endestadium av sykdommen. Hepatisk encefalopati kan oppstå; det samme kan hepatocellulært karsinom. Pruritus og ALP-elevasjon kan derimot forbedres i denne fasen. (6)

## **II.6 Behandling og oppfølging:**

Den medikamentelle behandlingen av PBC retter seg mot behandling av selve sykdommen, samt behandling av relaterte symptomer som pruritus og asteni.

### Behandling av PBC – Ursodeoksykolsyre

Ursodeoksykolsyre er en hydrofil gallesyre som i Norge selges under navnet UrsoFalk. Preparatet er den eneste behandlingen for PBC som er godkjent av U.S. Food and Drug Administration. Felleskatalogens dosering for behandling av PBC er 10 mg/kg/døgn. I kliniske retningslinjer fra American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) anbefales en dosering på 13-15 mg/kg/døgn.(4,16)

Virkningsmekanismene antas å være: (16).

1. En økning av ursodeoksykolsyre og en reduksjon av toksiske, endogene, hovedsakelig lipofile gallesyrer i gallen.
2. En stimulering av gallestrømmen, som igjen fører til en raskere omsetning av gallesyrene.

Preparatet anses for å være trygt og å ha få alvorlige bivirkninger. Noen pasienter får vektøkning, hårtap, diare og problemer med flatulens.(2)

Flere studier har sett på effekten av UrsoFalk-behandling hos pasienter med PBC. Combes og medarbeidere fant i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie at preparatet forbedret de biokjemiske testene sterkt hos pasienter med lite avansert sykdom, men gav en mindre uttalt bedring hos pasientene med avansert sykdom. Sykdomsalvorlighet var definert som bilirubinverdier over og under 2 mg/dL, eller 34,2 µmol/L.(17)

For gruppen med alvorlig sykdom kunne man ikke finne noen behandlingseffekt på utvikling av leverfibrose. I gruppen med mindre avansert sykdom påviste man derimot signifikante forskjeller i fibroseutvikling mellom UrsoFalk og placebo.(17)

Corpechot og medarbeidere fant i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie at preparatet forsinket utviklingen av leverfibrose.(18) Gong og medarbeidere publiserte i 2007

en systematisk oversikt og metaanalyse av effektstudier av UrsoFalk, der man ikke så noen effekt på de forhåndsbestemte parametrene 1) død eller 2) død eller transplantert.(19)

Man fant i den ovenfornevnte metaanalysen heller ingen effekt på fibroseutvikling, men de biokjemiske parametrene bedret seg.(19) I AASLDs oppdaterte retningslinjer fra 2009 konkluderes det annerledes, og man slår fast at forsøk har vist nytte av UrsoFalk både når det gjelder å bremse fibroseutvikling og å øke overlevelse uten transplantasjon.(4)

Man har ikke klart å påvise noen direkte antifibrotisk effekt av UrsoFalk i studier på PBC-pasienter, men en antatt effekt er påvist i en rottestudie.(7)

På OUS, Aker har man gjerne medisinerer pasientene noe tyngre med UrsoFalk enn retningslinjene tilsier. Avhengig av kroppsvekten har man brukt 5-7 kapsler á 250 mg. Den kliniske erfaringen er at pasientene ofte får litt vektøst, og at noen opplever gastrointestinalt ubehag med oppblåsthet og diaré. Man har ikke erfart noen alvorlige komplikasjoner.

#### Behandling av pruritus:

Pruritus kan forsøksvis behandles med flere medikamenter, blant annet colestyramin, rifampisin, naloxon og anti-histaminer.(2) Gong og medarbeidere fant ingen effekt av UrsoFalk på forekomst eller alvorlighet av pruritus i den ovenfornevnte metaanalysen.(19)

#### Behandling av asteni:

Asteni kan være av multifaktoriell genese, og man bør ha andre årsaker som anemi, hypotyreose, depresjon og søvnforstyrrelser in mente.(4) Gong og medarbeidere fant ingen signifikant effekt av ursodeoksykolsyre på forekomst av asteni.(19) Det er i følge AASLDs retningslinjer ingen anbefalinger for behandling av asteni, men modafinil nevnes som et preparat med mulig effekt.(4)

#### Komplikasjoner til cirrhose:

Pasienter med cirrhose har økt risiko for å utvikle hepatocellulært karsinom. Hvorvidt sykdommen PBC gir en ytterligere tilleggsrisiko for cancerutvikling er ukjent.(20)

Portal hypertensjon og øsofagusvaricer kan utvikles p.g.a. cirrhose eller precirrhosis p.g.a. nodulær regenerativ hyperplasi. Øsofagusvaricer kan blant annet behandles med ikke-selektive betablokkere og strikkligering.(4)

#### Levertransplantasjon:

PBC er den sjette hyppigste indikasjonen for levertransplantasjon i USA.(4) Sykdommen kom på fjerdeplass på den norske transplantasjonslisten fra 1999 til 2004, etter henholdsvis PSC, alkoholisk leversykdom og hepatitt C.(23)



## II.7 Prognose:

Tradisjonelt har PBC vært betraktet som en kronisk, progressiv sykdom som til slutt leder til leversvikt og nødvendigvis transplantering. En review-artikkel fra 1996 oppsummerte at median overlevelse for asymptomatiske pasienter i to kohorter lå på henholdsvis 10 og 16 år, mens median overlevelse for symptomatiske pasienter var 7 år.(3). En modell kalt Mayo-modellen ble lansert på slutten av 80-tallet for å predikere prognose i form av antall års overlevelse hos pasienter med PBC. Modellen inkluderer parametrene bilirubin, albumin, alder, protrombintid og tilstedeværelse av ødem.(21)

Senere studier har anslått en bedre prognose for pasienter med PBC. Borg og medarbeidere fant at den observerte 10-årsoverlevelsen blant 297 pasienter var signifikant bedre enn anslått av Mayo-modellen, og at for pasienter med normale bilirubin- og albuminverdier var 10-års overlevelse lik en standardisert kontrollgruppe. For pasienter med forstyrrelser i albumin- eller bilirubinkonsentrasjon, og for cirrhotiske pasienter, var det derimot en signifikant redusert 10-årsoverlevelse.(22)

Marlyn J. Mayo oppsummerer at prognosen for pasienter diagnostisert med PBC har bedret seg de siste to tiårene. Det blir foreslått to grunner til dette. For det første diagnostiseres pasientene tidligere nå enn før. Dette gir en feil i sammenlikningsgrunnlaget mellom gamle og nye undersøkelser. Den andre grunnen kan være behandlingseffekt av Ursol med bremsing av fibrose- og sykdomsutvikling.(5)

## II.8 Undersøkelse av leverfibrose:

### FibroScan

Teknologien FibroScan benytter seg av kalles transient elastografi og er en metode for ikke-invasiv kvantifisering av leverfibrose. FibroScan-apparatet bestemmer leverstivheten (LS) ved måling av hastigheten til en mekanisk impuls som brer seg gjennom vevet. Man gjør den antakelse at hastigheten er direkte korrelert til LS, og at LS er proporsjonal med fibrosegraden.(9)

FibroScan-apparatet består av en PC og en probe. Proben inneholder en mekanisk generator og et ultralydhode, og ved undersøkelse holdes den 90 grader på huden intercostalt over høyre leverlapp. Operatøren utløser generatoren, og maskinen beregner via ultralyd hvor raskt den mekaniske stimulien brer seg gjennom vevet. (9,10)

FibroScan-målingene utføres som en undersøkelsesserie av enkeltmålinger fra samme leverområde. Apparatet vil avgjøre hvorvidt en enkeltmåling er godkjent eller ikke. En serie består av minst 10 godkjente målinger. LS angis som medianverdien av enkeltmålingene og uttrykkes i kilopascal (kPa). Apparatet beregner også inter-quartile-range (IQR) av enkeltmålingene i serien, tolket som et spredningsmål av stivhetsverdiene.

Volumet som måles med FibroScan har form av en sylinder med 1 cm i diameter og 5 cm i lengde. Dette er ca. 100 ganger større enn en standardisert leverbiopsi.(7) Med heterogent utbredte sykdomsforandringer i leveren kan FibroScan dermed gi et riktigere anslag på forekomst av leverfibrose. I tillegg er undersøkelsen ikke-invasiv, uten risiko og totalt smertefri.

Det vises i oppgaven til en studie av Corpechot og medarbeidere.(11) De har sammenliknet resultater fra en FibroScan-undersøkelse med en histologisk vurdering av leverbiopsi hos pasienter med enten PBC eller primær skleroserende cholangitt (PSC). Studien viser en signifikant korrelasjon mellom LS og histologisk status, og man har via statistiske analyser som bl.a. ROC-kurver funnet optimale cut-off-verdier for de forskjellige fibrosestadiene.(11)

### Leverbiopsi

På Oslo universitetssykehus, Aker tas leverbiopsier i skrivende stund med biopsipistol og 18G-nål fra høyre leverlapp. De tolkes deretter av en erfaren patolog som bl.a. vurderer fibrosegraden i leverbiopsien. Biopsi regnes som gullstandarden for påvisning av fibrose, men undersøkelsen har både morbiditet og mortalitet knyttet til seg, og kan derfor ikke utføres på annet enn god indikasjon, og da kun et fåtall antall ganger per pasient.

### Ultralyd av lever og milt

Erfarne undersøkere kan gjøre en ultralydundersøkelse av lever og milt. Dette gir en visualisering av leverkapselens utseende, parenchymets ekkogenisitet og struktur, samt levervenenes og portvenens dimensjoner. I tillegg kan man påvise ascites og måle miltstørrelsen. Undersøkelsen er likevel svært grov når det gjelder å vurdere fibrosegrad. Dette gjelder spesielt for pasienter med lavgradig fibrose, altså gruppen som en stor andel av PBC-pasientene tilhører.

### Fibrosemarkører i blod

Flere tester som kombinerer blodprøveverdier har vært lansert for å påvise og predikere alvorlighetsgrad av leverfibrose, samt tilstedeværelse av cirrhose, hos pasienter med PBC.(12,13) Man har gjort liknende undersøkelser av blant annet pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon.(14,15) Ett poeng ved benyttelse av slike biokjemiske markører er å utelukke andre årsaker til endrede blodprøveverdier, for eksempel trombocytopeni ved Idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP).

## **II.9 Oppgavens mål og problemstillinger**

Flere studier har sett på progresjon av sykdom hos pasienter med PBC under behandling med UrsoFalk, jamfør avsnittet om prognose. Erfaringen fra leverseksjonen ved OUS, Aker er at PBC-pasientene får en klar biokjemisk respons på medikamentet, ofte en bedring av symptomer, og at mange opplever økt livskvalitet. Likevel vet man ikke sikkert om pasientene progredierer og utvikler mer avansert fibrose, til tross for positive effekter på de nevnte sykdomsparametrene.

*Oppgavens problemstilling nr. 1: Vil pasienter med PBC progrediere i fibrosestadium til tross for behandling med UrsoFalk?*

Ved OUS, Aker følges PBC-pasientene opp med en konsultasjon hver 6. eller 12. måned. Tradisjonelt har denne konsultasjonen bestått av anamneseopptak med kartlegging av

symptomer og medikamentcompliance, kontroll av biokjemiske parametre som leverenzymmer, immunoglobuliner og trombocytter, samt ultralydundersøkelse.

FibroScan er et nytt og lovende verktøy for ikke-invasiv kvantifisering av leverfibrose, men utstyret er fortsatt dyrt. Det hadde vært ønskelig med en billig, presis og ufarlig undersøkelsesmetode for å undersøke grad av leverfibrose, for eksempel biokjemiske fibrosemarkører eller symptomscorer.

*Oppgavens problemstilling nr. 2: Samsvarer biokjemiske fibrosemarkører og rapporterte symptomer med fibrosegrad vurdert med FibroScan?*

### **III. Metode:**

For å besvare spørsmålene i problemstillingene innkalte vi PBC-pasientene tilknyttet OUS, Aker til en konsultasjon. Vi innhentet samtykke, studerte pasientenes journaler og samlet relevante opplysninger i en database.

#### **III.1 Seleksjon av pasienter og oppretting av database:**

Vi gikk gjennom lister over PBC-pasienter tilknyttet OUS, Aker og plukket ut samtlige gjenlevende pasienter som hadde vært til konsultasjon de siste 8 årene. Vi brukte følgende kriterier for inklusjon og eksklusjon:

##### Inklusjon:

1. Diagnostisert PBC med oppfyllelse av minst to av tre kriterier:
  - Forekomst av antimitokondrielle antistoffer.
  - Karakteristisk forhøyelse av leverenzymmer.
  - Funn forenelig med PBC ved undersøkelse av leverbiopsi.
2. Sammenhengende behandlet med UrsoFalk i minst ett år.
3. Alder over 18 år.

##### Eksklusjon:

1. Overlappssyndrom.

Vi kontaktet til sammen 27 pasienter. To av disse ønsket ikke å delta. Én pasient hadde overlappssyndrom. Hun ble ekskludert i etterkant, da vi ønsket å undersøke en pasientgruppe med utelukkende PBC. **For alle datapresentasjonene er det dermed i utgangspunktet 24 aktuelle pasienter.**

#### **III.2 Poliklinisk time:**

Pasientene ble invitert til en poliklinisk time ved Leverseksjonen på OUS, Aker. Alle konsultasjonene ble foretatt i løpet av året 2008. Før timen ble pasientene informert muntlig om prosjektet, gitt et informasjonsskriv og deretter bedt om å underskrive en samtykkeerklæring.

Konsultasjonene bestod av fire deler:

1. Intervju om symptomer, medikamentcompliance og alkoholforbruk etter diagnosetidspunktet.
2. Måling av høyde og vekt
3. Blodprøvetaking
4. Måling av leverfibrose ved elastografi med apparatet FibroScan fra EchoSens, Paris.

### Intervju:

Pasientene ble intervjuet etter et skjema utarbeidet spesielt for prosjektet, se vedlegget. Vi valgte å spørre om pruritus (kløe), asteni (slapphet), SICCA-symptomer (tørrehet i øyne og munn) og ledd-/muskelsmerter. Svarene ble gruppert inn i fire svaralternativer fra "ikke plaget" til "sterkt plaget". Det ble gitt standardiserte eksempler i hver kategori for å hjelpe pasientene til det mest passende svaret.

I tillegg spurte vi om pasientenes alkoholforbruk etter diagnosetidspunktet. Dette kunne deles inn i fem kategorier som strakk seg fra "totalt avholdende" til "forbruk over 30 g/dag". Vi informerte om hvor mye de enkelte kategoriene tilsvarte i alkoholenheter.

Pasientenes medikamentcompliance ble kartlagt. Svarene ble delt inn i tre eksemplifiserte kategorier fra "fulgt behandlingen til punkt og prikke" til "kun brukt medikamentet sporadisk".

### Måling av høyde og vekt:

Vi målte pasientene på sokkelesten ved hjelp av et høydemål festet til veggen. De ble veid uten yttertøy og sko på en vanlig undersøkelsesvekt.

### Blodprøvetaking:

Vi tok blodprøver av pasientene etter leverseksjonens rutiner for "hepatopati-status", som presentert her:

Klinisk-kjemiske prøver: Hemoglobin, leukocytter, CRP, trombocytter, MCV, jern, transferrin, TIBC, ferritin, INR, natrium, kalium, kreatinin, urinsyre, total-protein, albumin, CK, LD, ASAT, ALAT, ALP, GT, pancreas-amylase, bilirubin, kolesterol, triglyserider, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, glukose, TSH, fritt T4, IgG, IgM, IgA, plasma-calprotectin, alfa-føto-protein og carbohydrat-deficient transferrin i serum.

Immunologiske prøver: Anti-nukleære antistoffer (ANA), glatt-muskelcelle-antistoffer (SMA), anti-mitokondrie-antistoffer (AMA), AMA-titer og anti-lever-nyre-mikrosomalt antigen (anti-LKM1).

Mikrobiologiske undersøkelser: Påvisning av cytomegalovirus, Epstein-Barr-virus, samt hepatitt A, B og C.

### Måling av leverfibrose:

Vi foretok en elastografi ved hjelp av apparatet FibroScan fra EchoSens, Paris. Alle de inkluderte målingene ble utført av samme person (HBR).

Undersøkelsen ble utført intercostalt i fremre aksillærlinje. Hver pasient fikk utført én serie av enkeltmålinger. Kun serier som tilfredsstilte følgende kriterier ble godkjent:

- Serie på 10 godkjente enkeltmålinger.
- Minst 60 % suksessrate i hver serie (antall godkjente enkeltmålinger dividert på antall ikke-godkjente enkeltmålinger, multiplisert med 100 %).

Dette er i samsvar med godkjennelseskravene i den refererte studien av Corpechot og medarbeidere (11). I tillegg inkluderte vi enda et kriterium for godkjennelse av undersøkelsen:

- Inter-quartile-range (IQR) på under 25 % av beregnet medianverdi av målingene.

IQR er avstanden mellom første og tredje kvartil i målingene og fungerer som et spredningsmål. Den kalkulererte medianverdien av FibroScan-undersøkelsen (leverstivheten) ble tolket som et kvantitativt mål på leverfibrose.

### **III.3 Journalopplysninger:**

Vi gikk gjennom pasientenes journaler og kartla følgende opplysninger:

1. Diagnosetidspunktet.
2. Svar på leverbiopsien tatt ved diagnosetidspunktet.
3. Følgende blodprøver fra biopsitidspunktet:
  - ASAT
  - ALAT
  - Trombocytter
  - ALP
  - IgM
  - Bilirubin
4. Tidspunkt for første oppstart av UrsoFalk.
5. Følgende blodprøver fra oppstartstidspunktet:
  - ASAT
  - ALAT
  - Trombocytter
  - ALP
  - IgM
  - Bilirubin

Diagnosetidspunktet ble definert som biopsitidspunktet i de tilfellene pasientene hadde foretatt en leverbiopsi i den initiale utredningen. Hos de andre gikk vi gjennom journalene og satte diagnosetidspunktet til da pasientene var ferdig utredet. Vi leste gjennom teksten i biopsisvaret på hver pasient og klassifiserte den beskrevne leverfibrosen i METAVIR-systemet. I de tilfellene der den opprinnelige biopsibeskrivelsen var uklar, bad vi om en ny histologisk vurdering.

Blodprøvene fra biopsitidspunktet er tatt innen én uke fra den aktuelle datoen, bortsett fra hos enkelte pasienter hvor det har gått opptil seks måneder mellom biopsi og noen av blodprøvesvarene. Ingen av de inkluderte prøvene er tatt etter oppstart av UrsoFalk.

Blodprøvene fra behandlingsstart er i hovedsak tatt innen én uke før oppstart av UrsoFalk. I enkelte tilfeller har det gått opptil tre måneder mellom blodprøver og start av medikamentell behandling. Ingen av de inkluderte prøvene er tatt etter oppstartstidspunktet.

Flere av pasientene med de lengste sykdomsforløpene har vært med på forsøk med medisiner i fem år og deretter opphold i et tidsrom. Én av pasientene hadde vært gravid

etter oppstart av behandling og ikke stått på UrsoFalk i denne perioden. Pasientene har også vært under forskjellige doseringsregimer. I oppgaven har vi registrert opplysninger fra *første oppstart av UrsoFalk*, uavhengig av eventuelle opphold og doseringsendringer.

### III.4 Svar på problemstillingene og avgrensing av oppgaven:

*Problemstilling nr. 1: Vil pasienter med PBC progrediere i fibrosestadium til tross for behandling med UrsoFalk?*

For å svare på problemstillingen har vi konsentrert oss om to tidspunkter for hver pasient. Det første tidspunktet er ved diagnostiseringen av PBC. Det andre tidspunktet er ved prosjektundersøkelsen i 2008.

For å undersøke progresjon av fibrose har vi brukt svaret på leverbiopsien som er tatt ved diagnosetidspunktet, og sammenliknet denne med en FibroScan-undersøkelse i 2008. Leverstivheten (LS) målt med FibroScan er omgjort til METAVIR-klassifisering etter Corpechot og medarbeidere (11) sine cut-off-verdier:

METAVIR	Leverstivhet (kPa)
F0-F1	<7,3
F2	7,3 – 9,7
F3	9,8 – 17,2
F4	>17,3

**Tabell 3.1: METAVIR-klassifisering og korresponderende FibroScan-verdier etter Corpechot og medarbeidere (11).**

Sykdomsvarigheten, definert som tiden mellom biopsitakingen og 2008-undersøkelsen, er også registrert. En endring i METAVIR-klassifisering mellom de to tidspunktene anser vi som henholdsvis progresjon eller tilbakegang av leverfibrose. Ingen endring tolkes som en stabil situasjon.

I tillegg korrelerte vi faktorene ”alder ved prosjektundersøkelsen i 2008” og ”sykdomsvarighet” til fibrosestadium målt med FibroScan.

Vi ønsket også å undersøke en eventuell biokjemisk respons på UrsoFalk. Dette gjorde vi ved å sammenlikne biokjemi fra tidspunktet for oppstart av medikasjon med biokjemi fra prosjektundersøkelsen i 2008. Sammenlikningene er gjort ved hjelp av gjennomsnittsverdier på gruppenivå.

*Problemstilling nr 2: Samsvarer biokjemiske fibrosemarkører og rapporterte symptomer med fibrosegrad vurdert med FibroScan?*

For å svare på problemstilling nr 2 har vi regnet FibroScan som en gullstandard for bestemmelse av fibrosegrad hos pasienter med PBC. Vi har deretter undersøkt hvordan enkle, biokjemiske markører for leversykdom, samt pasientenes rapportering av symptomer, korrelerer med fibrosegraden. Vi brukte både enkeltblodprøver og sammensatte fibrosetester basert på biokjemi.

Vi begrenset oss til følgende sammensatte tester:

- APRI-score
- Fib-4
- ASAT/ALAT-ratio

Her er APRI-score definert som  $((\text{ASAT}/\text{øvre referanse for ASAT})/\text{trombocytter}) \cdot 100$ .(14)  
Øvre referanse for ASAT er satt til 35 for kvinner og 45 for menn.

Fib-4 er definert som  $\text{alder} \cdot \text{ASAT} / (\text{trombocytter} \cdot \text{ALAT}^{0.5})$ .(15) ASAT/ALAT-ratio fås ved å dividere ASAT på ALAT.(12) ASAT og ALAT måles i U/L og trombocytter i  $10^9$  celler per liter.

Oversikt over fibrosemarkører og andre faktorer som er sammenliknet med resultatet fra FibroScan-undersøkelsen:

- Alder
- Sykdomsvarighet
- Følgende biokjemiske prøver tatt samtidig som FibroScan-undersøkelsen:
  - ASAT
  - ALAT
  - Trombocytter
  - ALP
  - Bilirubin
  - IgM
- Følgende biokjemiske fibrosemarkører tatt samtidig som FibroScan-undersøkelsen:
  - Apri
  - Fib-4
  - ASAT/ALAT-ratio
- Symptomer:
  - Sammenlagt-score av asteni, pruritus, SICCA og ledd-/muskelsmerter

#### Avgrensing av oppgaven

Datainnsamlingen beskrevet ovenfor gav oss et stort pasientmateriale å jobbe med. Ikke alt av materiale var nødvendig for å besvare problemstillingene i prosjektoppgaven. Dette gjelder blant annet flertallet av blodprøvene tatt ved prosjektundersøkelsen. De prøvesvarene som ikke ble brukt, er lagt inn i pasientjournalene og betraktet som en del av den ordinære oppfølgingen av pasientene. Deler av blodprøvene tjener også som en utelukkelse av andre leversykdommer i tillegg til PBC.

P.g.a. tids- og plassmangel har vi heller ikke gjort noen analyse av sammenhengen mellom biokjemiske faktorer og fibrotestadium i leverbiopsi ved *diagnosetidspunktet* hos pasientene. Her kunne vi analysert de samme faktorene som vi har gjort i besvarelsen av problemstilling nr. 2.



### III.5 Statistikk:

De statistiske undersøkelsene er utført ved hjelp av SPSS. Vi undersøkte korrelasjoner mellom FibroScan-undersøkelsene og faktorene listet opp i avsnitt III.4. Siden dataene ikke kan regnes å være normalfordelte, har vi brukt Spearmans korrelasjonsanalyser.

For å undersøke statistisk signifikans i forskjellen i sykdomsvarighet mellom gruppen *med* progresjon av leverfibrose og gruppen *uten* progresjon, har vi brukt Mann-Whitney U-test.

Spearmans korrelasjonskoeffisienter ligger mellom -1 og 1. Korrelasjonen er sterkere jo nærmere man kommer ytterpunktene, og svakere dess nærmere koeffisienten er 0. Vi beregnet tohalet p-verdier, og det statistiske signifikansnivået ble i alle tilfeller satt til 0,05.

## IV. Resultater:

### IV.1 De inkluderte pasientene:

Antall pasienter inkludert	24
Antall kvinner (prosent)	20 (83 %)
Gjennomsnittlig alder i 2008	61,7 år
Gjennomsnittlig sykdomsvarighet	9,8 år

**Tabell 4.1: Karakteristika av de inkluderte pasientene.**

Av de 24 inkluderte pasientene er 83 % kvinner. I gjennomsnitt er pasientgruppens alder 61,7 år og sykdomsvarigheten 9,8 år.

### IV.2 Data fra biopsitidspunktet:

Antall pasienter med kjent biopsisvar (andel av de inkluderte)	19 (79 %)
Gjennomsnittlig alder (min-max)	51 år (34-69)
Kvinner : Menn	16 : 3
METAVIR med antall pasienter og (prosent)	
F0	6 (32 %)
F1	6 (32 %)
F2	4 (21 %)
F3	3 (16 %)
F4	0

**Tabell 4.2: Pasientdata med fibrosestadium ved biopsitidspunktet.**

Ved biopsitidspunktet, som i dette prosjektet også defineres som diagnosetidspunktet til pasientene, fikk vi inn tilfredsstillende biopsibeskrivelser fra 19 pasienter. Én biopsibeskrivelse var for uklar til å klassifiseres inn i METAVIR-systemet, og én biopsi var ikke mulig å få tak i fra det aktuelle sykehuset. Tre pasienter hadde ikke tatt leverbiopsi.

Som vi ser av tabellen, var gjennomsnittlig alder ved biopsitidspunktet 51 år med et aldersintervall fra 34 til 69 år. Pasientene vi inkluderte, fordelte seg i fibrosegradene fra F0 til F3, med en hovedvekt på F0 og F1 (64 %). Ingen av pasientene inkludert i studien hadde en kjent leverbiopsi forenelig med cirrhose (F4) ved diagnosetidspunktet.

### IV.3 Data fra oppstartstidspunktet for UrsoFalk:

Antall pasienter med kjent biokjemi fra behandlingsstart:				21 (20 for bilirubin)
Kvinner : Menn				18 : 3
	Referanseverdier	Gjennomsnitt	Laveste verdi	Høyeste verdi
Alder		53	34	69
ASAT, U/L	menn:15-45, kvinner 15-35	79	25	157
ALAT, U/L	menn:10-45, kvinner:10-70	101	45	203
Trombocytter, $10^9/L$	145-390	254	179	445
ALP, U/L	35-105	560	160	2063
Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	5-25	12	6	26
IgM, g/L	0,4-2,1	6,2	1,5	23,9

**Tabell 4.3: Pasientdata med biokjemi fra oppstartstidspunktet for UrsoFalk.**

Av de 24 inkluderte pasientene var oppstartstidspunktet for UrsoFalk kjent hos 22. Vi fikk innhentet de aktuelle biokjemiske prøvene hos 21 av disse. Bilirubinverdien var ikke mulig å skaffe hos én pasient, så antallet med kjente bilirubinverdier fra første oppstart av UrsoFalk er 20.

Den gjennomsnittlige alderen ved oppstart av UrsoFalk var 53 år. Den eldste pasienten var 69 år ved oppstart og den yngste 34 år. De gjennomsnittlige verdiene av ASAT, ALAT, ALP og IgM var markert høyere enn øverste referanseverdi ved oppstartstidspunktet. Alle pasientene hadde ALP-verdier over referanseområdet. For gruppen sett under ett var det kun mindre utfall i bilirubin og trombocytter.

#### IV.4 Data fra prosjektkonsultasjonen i 2008:

Antall pasienter med godkjent FibroScan-undersøkelse:		21		
Andelen av de inkluderte med godkjent undersøkelse:		87,5 %		
Kvinner : Menn		18:3		
Data fra pasientene med godkjent FibroScan-undersøkelse:				
	Referanse:	Gjennomsnitt:	Lavest:	Høyest:
Alder		62	39	80
BMI		24,9	18	31
FibroScan-verdi		7,9	3	30,7
Sykdomsvarighet		9,9	2	23
ASAT, U/L	menn:15-45, kvinner 15-35	36	19	52
ALAT, U/L	menn:10-45, kvinner:10-70	32	13	61
Trombocytter, 10 <sup>9</sup> celler/L	145-390	231	100	309
ALP, U/L	35-105	148	37	477
Bilirubin, µmol/L	5-25	11	5	28
IgM, g/L	0,4-2,1	3,1	1,9	8,7
ASAT/ALAT		1,22	0,79	1,87
Apri		0,47	0,18	1,16
Fib-4		1,95	1,03	5,13
Asteni		1,2	0	3
Pruritus		0,6	0	3
Ledd-/muskelsmerter		1,2	0	3
SICCA		0,9	0	2
Symptomscore		3,9	0	9

**Tabell 4.4: Pasientdata fra prosjektundersøkelsen i 2008. Kun de med godkjent FibroScan-undersøkelse er tatt med i denne tabellen.**

Samtlige pasienter ble intervjuet, målt/veid og tatt blodprøver av. Vi fikk gjort en godkjent FibroScan-undersøkelse hos 21 av de aktuelle 24 pasientene. Av de tre pasientene som hadde mislykket FibroScan-undersøkelse, hadde én pasient sikker dekompensert cirrhose med ascitesutvikling påvist med ultralydundersøkelse, mens to pasienter hadde sentral adipositas.

Aldersgjennomsnittet av pasientene med godkjente FibroScan-undersøkelser lå på 62 år med en spredning fra 39 til 80. Body Mass Index (BMI) spente seg fra 18 til 31 med et gjennomsnitt på 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Den gjennomsnittlige FibroScan-verdien var på 7,9 kPa, med den høyeste på 30,7 kPa og den på laveste på 3,0 kPa.

Det hadde i gjennomsnitt gått i underkant av 10 år mellom diagnosesetting og prosjektundersøkelsen, med et intervall på 2 til 23 år. Pasientenes biokjemiske parametre var betraktelig bedre enn ved tidspunktet for biopsi og ved oppstart av medikamentell behandling.

Ved rapporteringen av symptomer er det ledd- og muskelsmerter, samt asteni, som får høyest poengsum på gruppenivå. Deretter kommer SICCA-symptomer og pruritus.

Leverstivhet (kPa)	Beregnet METAVIR	Antall	Andel
< 7,3	F0-F1	14	67 %
7,3-9,7	F2	1	5 %
9,8-17,2	F3	5	24 %
>17,2	F4	1	5 %
Sum		21	101 %

**Tabell 4.5: Fordeling av FibroScan-verdiene ved prosjektundersøkelsen, og beregnede METAVIR-klassene etter Corpechot og medarbeidere sine cut-off-verdier (11).**

Andelen pasienter med elastografi tilsvarende METAVIR F0 og F1 var 67 %. Kategoriene F2 og F4 hadde én pasient hver, mens 5 pasienter lå i beregnet METAVIR-klasse F3.

Alkoholforbruk etter diagnose		
Kategorier	Antall	Andel
0. Totalt avholdende	3	14 %
1. Lite, sporadisk forbruk, for eksempel ett glass rødvin innimellom	12	57 %
2. Regelmessig forbruk, men under 15 g/dag (under en alkoholenhet)	6	29 %
3. Regelmessig forbruk, 15-30 g/dag (en til to alkoholenheter)	0	0 %
4. Regelmessig forbruk, over 30 g/dag (over to alkoholenheter)	0	0 %

**Tabell 4.6: Pasientenes rapporterte alkoholforbruk etter diagnosetidspunktet.**

Kun 14 % av pasientene har vært totalt avholdende til alkohol, men forbruket blant resten av pasientene er beskjedent. Det er ingen som angir et alkoholforbruk over 15 g/dag (kategoriene 3 og 4).

Medikamentcompliance		
Kategorier	Antall	Andel
0. "Fulgt behandlingen til punkt og prikke"	16	76 %
1. "Hatt enkelte perioder med slurv"	5	24 %
2. "Kun brukt medikamentet sporadisk"	0	0 %

**Tabell 4.7: Pasientenes rapporterte medikamentcompliance med UrsoFalk.**

Pasientenes medikamentcompliance er god med 76 % i kategorien "fulgt behandlingen til punkt og prikke" og ingen pasienter i gruppen for "kun brukt medikamentet sporadisk".

## IV.5 Vurdering av progresjon av leverfibrose hos pasienter med PBC:

Pasientnr.	Biopsi-METAVIR	FibroScan-METAVIR, 2008	Endring i METAVIR-klassifisering	Sykdomsvarighet (antall år)
2.	F0	F0-F1	0	2
3.	F3	F3	0	3
5.	F2	F3	1	23
6.	F1	F3	2	15
7.	F1	F0-F1	0	4
8.	F1	F0-F1	0	12
9.	F1	F3	2	11
10.	F0	F0-F1	0	2
11.	F2	F0-F1	-1	3
16.	F0	F0-F1	0	12
18.	F2	F3	1	7
20.	F3	F0-F1	-2	12
21.	F1	F0-F1	0	13
22.	F0	F0-F1	0	2
24.	F0	F0-F1	0	6
25.	F2	F2	0	18

**Tabell 4.8: Endring i fibroseklassifisering for hver enkelt pasient inkludert i prosjektet, der man har data fra både biopsitidspunkt og godkjent FibroScan-undersøkelse. N=16.**

I tabellen ser vi de 16 pasientene hvor vi hadde både kjente biopsidata tatt rundt diagnosetidspunktet og godkjent FibroScan-undersøkelse fra prosjektundersøkelsen i 2008. Kolonnen "Biopsi-METAVIR" er dataene fra biopsitidspunktet og "FibroScan-METAVIR, 2008" er FibroScan-undersøkelsene fra 2008, omskrevet til METAVIR-klasse etter Corpechot og medarbeidere sine cut-off-verdier(11).

Man ser at de fleste pasientene (n=10) hverken har progrediert eller hatt tilbakegang i fibrorestadium. 4 pasienter har progrediert og 2 har gått tilbake.

	Antall	Gjennomsnittlig sykdomsvarighet	Kortest	Lengst
Progresjon	4	14	7	23
Stabil	10	7,4	2	18
Tilbakegang	2	7,5	3	12
Sum	16	9,1		

**Tabell 4.9: Fordeling av progresjon, tilbakegang og stabil fibrosegrad, samt gjennomsnittlig, kortest og lengst sykdomsvarighet for de tre gruppene. Sykdomsvarigheten er definert som antall år mellom leverbiopsien og prosjektundersøkelsen i 2008.**

I tabellen ser vi at pasientene i progresjonsgruppen har gjennomsnittlig sykdomsvarighet på 14 år, mens i de to andre gruppene ligger gjennomsnittet av sykdomsvarigheten på cirka halvparten. Ingen av pasientene som hadde progrediert hadde en sykdomsvarighet på under 7

år, mens man har langvarige forløp både i gruppen for stabil situasjon og for tilbakegang av leverfibrose.

	Antall	Gjennomsnittlig sykdomsvarighet
Progresjon	4	14
Ikke-progresjon	12	7,5

**Tabell 4.10: Fordeling etter gruppene ”progresjon” og ”ikke-progresjon”. Mann-Whitney-test på statistisk signifikant forskjell mellom gruppene gir en tohalet p-verdi på 0,11.**

	Sykdomsvarighet > 7 år		Sykdomsvarighet ≤ 7 år	
	Antall	Andel	Antall	Andel
Progresjon	3	37,5 %	1	12,5 %
Stabil	4	50,0 %	6	75,0 %
Tilbakegang	1	12,5 %	1	12,5 %
Sum	8	100,0 %	8	100,0 %

**Tabell 4.11: Fordeling av progresjon, tilbakegang og stabil fibrosegrad for pasientene med sykdomsvarighet over og under/lik 7 år.**

Tabellen viser at blant de 8 pasientene med sykdomsvarighet over 7 år, har én pasient progrediert, mens én pasient har gått tilbake i METAVIR-klasse, ved omgjøring av FibroScan-verdi i 2008 til METAVIR. De resterende seks pasientene har vært stabile.

I den andre gruppen har tre pasienter progrediert, mens én har gått tilbake i METAVIR-klasse, ved omgjøring av FibroScan-verdi i 2008 til METAVIR. De resterende 4 pasientene har vært stabile.

## IV.6 Bedring av de biokjemiske parametrene under behandling med UrsoFalk.

	Biokjemiske gjennomsnittsverdier. n=21 (n=20 for bilirubin).			
Parameter	Behandlingsstart	2008-undersøkelsen	Differanse	Endring i prosent
ASAT, U/L	79	42	37	47 %
ALAT, U/L	101	37	64	63 %
Trombocytter, 10 <sup>9</sup> celler/L	254	237	17	7 %
ALP, U/L	560	156	404	72 %
Bilirubin, µmol/L	12	12	0	0 %
IgM, g/L	6,2	3,4	2,8	45 %

**Tabell 4.12: Gjennomsnittsverdier av biokjemiske parametere i pasientgruppen ved behandlingsstart og ved 2008-undersøkelsen. Mellom de to tidspunktene har det i gjennomsnitt gått 7 år, med minimum- og maksimumverdier på 2 og 13 år.**

Som det fremgår av tabellen, har man fått et gjennomsnittlig fall på hhv. 47 % og 63 % for ASAT og ALAT. Liknende respons ses for ALP og IgM med fall på 72 % og 45 %. På

gruppenivå ses ingen endring i bilirubinverdier. Man registrerer et beskjedent fall på 7 % for trombocytene.

#### IV.7 Korrelasjon mellom fibrosegrad målt med FibroScan og andre markører og faktorer

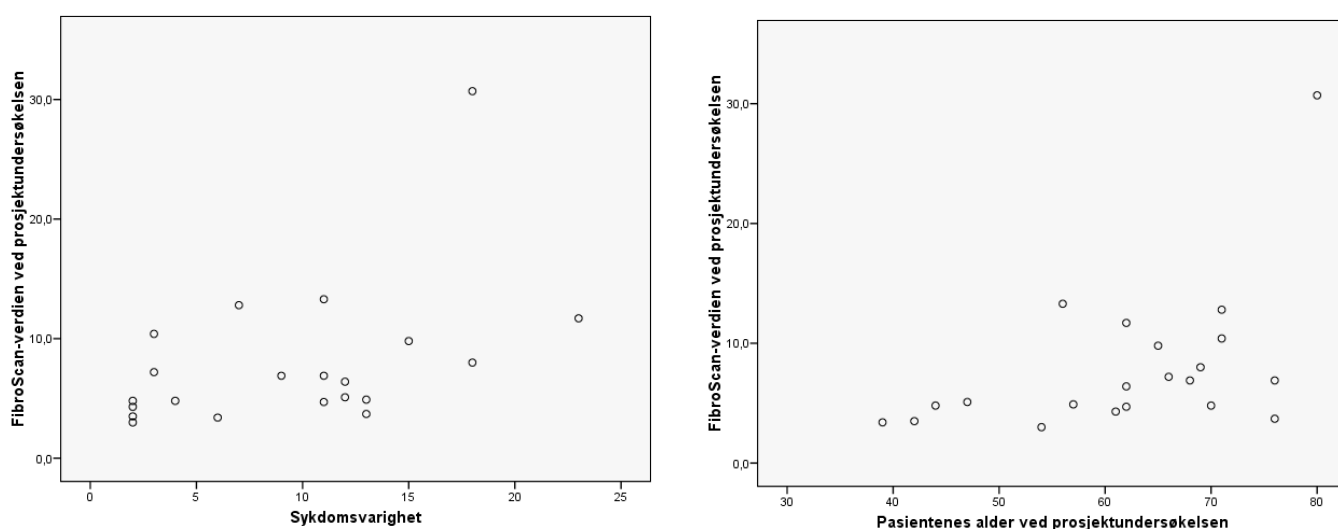
<b>Korrelasjon mellom leverstivhet (LS) og andre mulige markører for leverfibrose</b>		
		<b>LS</b>
<b>Alder</b>	<b>Korrelasjonskoeffisient</b>	<b>,513(*)</b>
	<b>Tohalet p-verdi</b>	<b>0,017</b>
	<b>N</b>	<b>21</b>
<b>Sykdomsvarighet</b>	<b>Korrelasjonskoeffisient</b>	<b>,502(*)</b>
	<b>Tohalet p-verdi</b>	<b>0,020</b>
	<b>N</b>	<b>21</b>
<b>ASAT</b>	Korrelasjonskoeffisient	0,115
	Tohalet p-verdi	0,620
	N	21
<b>ALAT ved 2008-undersøkelsen</b>	Korrelasjonskoeffisient	0,083
	Tohalet p-verdi	0,722
	N	21
<b>Trombocytter ved 2008-undersøkelsen</b>	<b>Korrelasjonskoeffisient</b>	<b>-,436(*)</b>
	<b>Tohalet p-verdi</b>	<b>0,048</b>
	<b>N</b>	<b>21</b>
<b>ALP ved 2008-undersøkelsen</b>	Korrelasjonskoeffisient	-0,082
	Tohalet p-verdi	0,724
	N	21
<b>Bilirubin ved 2008-undersøkelsen</b>	Korrelasjonskoeffisient	0,261
	Tohalet p-verdi	0,253
	N	21
<b>IgM ved 2008-undersøkelsen</b>	Korrelasjonskoeffisient	0,014
	Tohalet p-verdi	0,953
	N	21
<b>APRI-score ved 2008-undersøkelsen</b>	<b>Korrelasjonskoeffisient</b>	<b>,450(*)</b>
	<b>Tohalet p-verdi</b>	<b>0,041</b>
	<b>N</b>	<b>21</b>
<b>Fib-4 ved 2008-undersøkelsen</b>	<b>Korrelasjonskoeffisient</b>	<b>,598(**)</b>
	<b>Tohalet p-verdi</b>	<b>0,004</b>
	<b>N</b>	<b>21</b>
<b>ASAT/ALAT-ratio ved 2008-undersøkelsen</b>	Korrelasjonskoeffisient	-0,033
	Tohalet p-verdi	0,885
	N	21
<b>Symptom-score av pruritus, asteni, SICCA og ledd-/muskelsmerter</b>	Korrelasjonskoeffisient	0,275
	Tohalet p-verdi	0,227
	N	21

**Tabell 4.13: Undersøkelse av korrelasjon mellom FibroScan-verdi og andre mulige markører for leverfibrose. Korrelasjonskoeffisienten (Spearman's rho) er beregnet etter Spearman's korrelasjonsanalyse. \* indikerer statistisk signifikans på 0,05-nivå, mens \*\* indikerer statistisk signifikans på 0,01-nivå.**



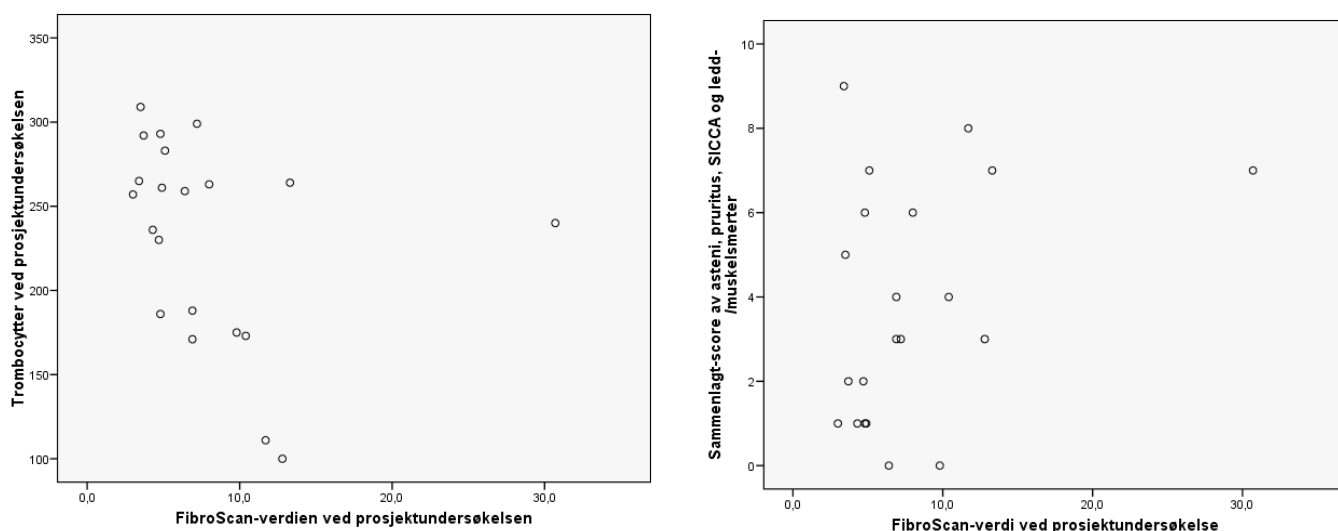
Her har vi altså betraktet FibroScan som en gullstandard på leverfibrose og korrelert svarene med andre parametere på leverfibrose for å undersøke samvariasjon. Vi finner statistisk signifikante korrelasjoner mellom FibroScan og alder, sykdomsvarighet, trombocytter, APRI-score og Fib-4. Disse presenteres nedenfor med beskrivelse og punktdiagram. Vi presenterer også sammenhengen mellom symptom-score og FibroScan-verdi.

### Alder og sykdomsvarighet:



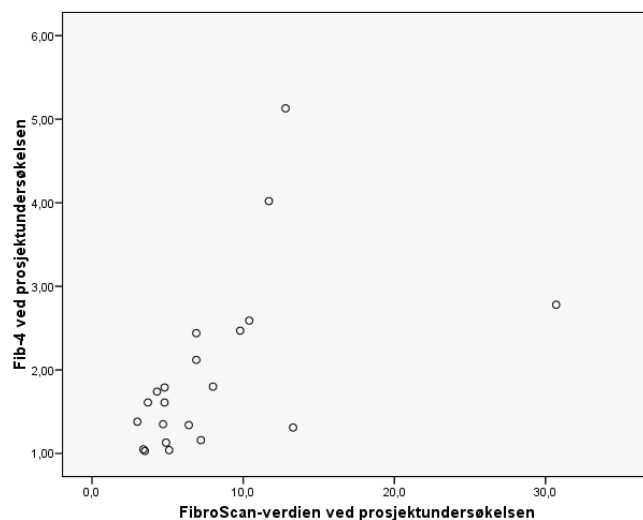
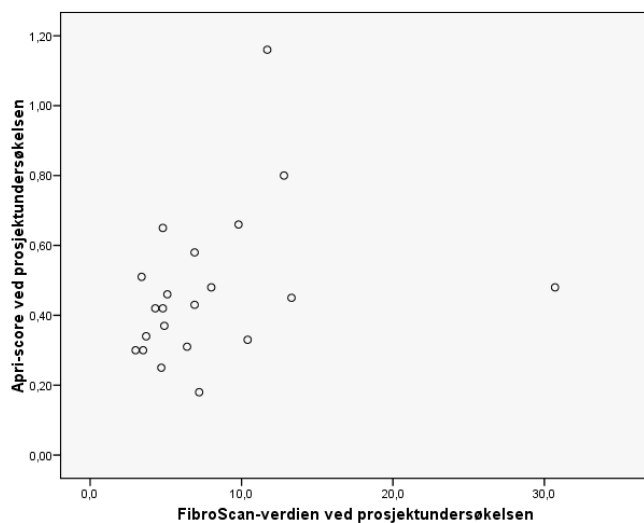
Vi finner statistisk signifikante korrelasjoner mellom FibroScan-verdi og sykdomsvarighet og mellom FibroScan-verdi og pasientenes alder. Korrelasjonskoeffisientene er henholdsvis 0,502 og 0,513 med tohalete p-verdier på henholdsvis 0,020 og 0,017.

### Trombocytter og symptom-score:



Vi finner en statistisk signifikant korrelasjon mellom FibroScan-verdi og trombocytter med korrelasjonskoeffisient på -0,436 og tohalet p-verdi på 0,048. FibroScan-verdien og sammenlagt-score av symptomer har ikke en statistisk signifikant korrelasjon.

### APRI-score og Fib-4:



Vi finner statistisk signifikante korrelasjoner mellom FibroScan-verdi og APRI-score og mellom FibroScan-verdi og Fib-4 med korrelasjonskoeffisienter på henholdsvis 0,450 og 0,598 og tohalet p-verdier på henholdsvis 0,041 og 0,004.

## V: Diskusjon

AASLD har tidligere konkludert med at UrsoFalk hemmer fibroseutviklingen og øker overlevelsen uten transplantasjon hos pasienter med PBC.(4) I dette prosjektet ønsket vi blant annet å undersøke hvorvidt pasienter med PBC tilknyttet OUS, Aker hadde progrediert i fibroestadium til tross for behandling med UrsoFalk.

For å besvare problemstillingen inkluderte vi totalt 24 pasienter. Gruppen hadde en kvinneandel på 83 %, noe som samsvarer med litteraturens beskrivelse av kvinneovervekt i pasientpopulasjonen.(2) De fleste av pasientene i gruppen vi undersøkte hadde lav grad av fibrose. To av tre hadde verdier under 7,3 kPa, noe som tilsvarer F0 eller F1 på METAVIR-skalaen, og kun én pasient hadde verdier tilsvarende cirrhose. Dette indikerer at PBC-pasientene som følges opp ved OUS, Aker er histologisk lite affisert av sykdommen. Én mulig grunn til dette er tidlig diagnosesetting. En annen årsak kan være effektiv behandling med UrsoFalk som har ført til bremsing av fibroseutviklingen, jmfør Marlyn J. Mayos artikkel.(6)

Kun 4 av de totalt 16 pasientene med *både* kjent biopsi fra diagnosetidspunktet og godkjent FibroScan-undersøkelse fra prosjektkonsultasjonen i 2008 hadde progrediert i fibroestadium, definert som en økning mellom METAVIR-klasse ved biopsi og beregnet METAVIR-klasse fra måling av LS. Disse gode tallene understøttes av de biokjemiske prøvene. På et gruppenivå vises ingen endring i bilirubinverdier mellom start av medikamentell behandling og 2008-undersøkelsen, og kun et beskjedent fall i trombocytter over samme tidsperiode.

Blant de fire som hadde progrediert, hadde tre av pasientene hatt et kjent sykdomsforløp over 7 år, mens bare én pasient hadde et kortere. I pasientgruppen med progresjon var den gjennomsnittlige sykdomsvarigheten nesten dobbelt så lang som i gruppene som hadde vært stabile eller hatt tilbakegang. Disse resultatene kan indikere at sykdomsvarigheten er en viktig faktor i forhold til progresjon, og at flere av PBC-pasientene vil progrediere i fibrose etter hvert som tiden går, til tross for medikamentell behandling.

Funnet understøttes av den signifikante korrelasjonen mellom leverstivhet og sykdomsforløp presentert i tabell 4.13. Koblet til dette er også korrelasjonen mellom alder og FibroScan-verdi, da eldre pasienter (med typisk diagnosesetting i 50-årene) ofte vil ha hatt sykdommen lenger enn yngre.

En annen mulighet til at de fire pasientene hadde progrediert, kunne vært forekomst av komorbide faktorer som andre leversykdommer, dårlig medikamentcompliance eller alkoholoverforbruk. Andre leversykdommer har vi undersøkt med den fulle hepatopatistatusen som ble tatt i forbindelse med prosjektkonsultasjonen i 2008. I tillegg har ingen pasienter scoret høyt på spørsmålene knyttet til medikamentcompliance og alkoholoverforbruk på intervjuet beskrevet i avsnitt III.2. Sannsynligheten for slike årsaker er dermed små, gitt at intervjuvarene er korrekte.

To pasienter har hatt regresjon av leverfibrose, mens ti har holdt seg stabile. Tilbakegang av leverfibrose er, som beskrevet tidligere, fortsatt et nytt og uavklart tema.(7) Hvis tilbakegangen er reell, er dette svært interessant. Imidlertid kan man her trekke frem usikkerhetsfaktorer ved fibrosevurdering, som blant annet heterogent utbredt leverfibrose kombinert med et lite undersøkelsesvolum ved fibrosevurdering. Sistnevnte gjelder særlig for undersøkelsesmodaliteten leverbiopsi.

Det må nevnes flere usikkerhetsmomenter knyttet til dataene våre. Til slutningen om en lite sykdomsaffisert gruppe kan man for det første trekke frem de tre pasientene med ikke-godkjent FibroScan-undersøkelse. Én pasient hadde klinisk sikker dekompensert cirrhose med ascites, mens to andre hadde usikker fibrosestatus.

For det andre er antallet forsøk gjort på PBC-pasienter med undersøkelse av leverstivhet og samtidig biopsi noe begrenset. De forskjellige studiene opererer også med forskjellige cut-off-verdier for omgjøring av leverstivhet til histologisk stadium etter METAVIR-klassifiseringen.(9) Vi sammenlikner altså to forskjellige typer undersøkelser for leverfibrose, der ”oversettelsen” mellom dem ennå ikke er fullt validert. Cut-off-verdiene brukt i dette prosjektet er hentet fra et forsøk med både PBC- og PSC-pasienter. Dette øker igjen usikkerheten knyttet til fibrosevurdering etter leverstivhet i en gruppe med utelukkende PBC-pasienter.

En ytterligere svakhet ved progresjonsdataene er at det kun er nålevende pasienter som er inkludert i studien. Det kan godt tenkes at flere av pasientene med kraftig progresjon i tidsrommet vi studerer, har falt fra før inkluderingen til prosjektet fant sted. Dessuten er forskjellen i sykdomslengde mellom gruppen med progresjon og gruppen uten progresjon ikke statistisk signifikant (p-verdi på 0,11).

Det ser imidlertid ut til å være en trend at pasientene progredierer til tross for behandling. Studier gjort på prognose hos pasienter med PBC spriker noe. Å sammenlikne våre data med disse studiene blir vanskelig på grunn av vår manglende inkludering av pasienter som har falt fra under behandling.

Det er tidligere blitt vist at UrsoFalk gir en signifikant bedring i biokjemi (17). I pasientmaterialet vårt får vi liknende funn med fall i ASAT, ALAT, ALP og IgM på henholdsvis 47 %, 63 %, 72 % og 45 % fra utgangsverdien når vi ser hele pasientgruppen under ett. Dette er i samsvar med de nevnte studiene i avsnitt II.6. (17,19)

I oppgaven undersøkte vi korrelasjonen mellom lite ressurskrevende fibrosemarkører og fibrosegrad målt med FibroScan. Vi inkluderte også symptomscore og enkeltblodprøver assosiert med leversykdom. Symptomscore var ikke korrelert til fibrosestatus i våre målinger. Summen av kløe, slapphet, munn-/øyetørrhet og ledd-/muskelsmerter kan altså ikke si noe om alvorlighetsgraden av sykdom.

Vi fant derimot statistisk signifikante korrelasjoner mellom fibrosegrad og de mulige fibrosemarkørene APRI-score, Fib-4 og trombocytter med korrelasjonskoeffisienter på hhv. 0,450, 0,598 og -0,436.

Dette indikerer en samvariasjon mellom variablene. Denne er likevel nokså svak for APRI-score og trombocytter sammenliknet med FibroScan-verdi. For Fib-4 er korrelasjonen sterkere. Det kan se ut som om Fib-4 korrelerer fint med fibrosegrad målt med FibroScan hos pasientene vi undersøkte.

Vi har imidlertid kun undersøkt pasienter som har blitt behandlet minst ett år med UrsoFalk. De aller fleste av dem har dermed fått sine biokjemiske prøver bedret. Fib-4 utnytter blodprøveverdiene av ASAT, trombocytter og ALAT. Før oppstart av behandling vil verdiene

av ASAT og ALAT i de aller fleste tilfeller være betraktelig høyere, og det er ikke sikkert at man da vil finne noen korrelasjon til fibrosegrad.

For å gi et mer sikkert svar på begge problemstillingene i oppgaven, kunne man gjort en gjennomgang av et større pasientmateriale hentet inn fra flere sentra. Man kunne sammenliknet en biopsi tatt ved diagnosetidspunktet med en biopsi tatt i forbindelse med et prosjekt. Progresjonsdataene kunne deretter blitt korrelert til komorbide faktorer som blant annet alkoholoverforbruk, kjent som noe som kan akselerere sykdomsforløpet ved kroniske leversykdommer, blant annet HCV.(24) I tillegg kunne man trukket inn flere ikke-invasive markører for fibrose og validert disse opp mot både biopsi og leverstivhetsmålinger.

## VI: Referanser

1. Gershwin ME et al: Risk factors and co-morbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005, 42: 1194-1202.
2. Kaplan MM, Gershwin ME: Primary Biliary Cirrhosis. *N Engl J Med* 2005, 353: 1261-1273.
3. Kaplan MM: Primary Biliary Cirrhosis. *N Engl J Med* 1996, 335: 1570-1580.
4. Lindor KD et al: Primary Biliary Cirrhosis, AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2009, 50: 291-308.
5. Kumagi T, Onji M: Presentation and diagnosis of primary biliary cirrhosis in the 21<sup>st</sup> century. *Clin Liver Dis* 2008, 12: 243-259.
6. Mayo MJ: Natural history of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008, 12: 277-288.
7. Zois CD et al: Hepatic fibrosis – regression with therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008, 28: 1175-1187.
8. Gómez-Domínguez E et al: Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008, 27: 441-447.
9. de Franchis R, Dell'Era A: Non-invasive diagnosis of cirrhosis and the natural history of its complications. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2007, 21: 3-18.
10. Obara N et al: Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and non-viral liver diseases. *Journal of Gastroenterology* 2008, 43:720-728.
11. Corpechot C et al: Assessment of Biliary Fibrosis by Transient Elastography in Patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006, 43:1118-1124.
12. Alempijevic T et al: Biochemical markers for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology* 2009, 15: 591-594.
13. Nyblom H et al: The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC. *Liver International* 2006, 26: 840-845.
14. Schiavon LL et al: Simple blood tests as non-invasive markers of liver fibrosis in haemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2007, 46: 307-314.
15. Vallet-Pichard A et al: Fib-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007, 46: 32-36.
16. Felleskatalogen, Internettutgave per 8. september 2009, kapittel: UrsoFalk Dr. Falk.
17. Combes B et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995, 22: 759-766.
18. Corpechot C et al: The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000, 32:1196-1199.
19. Gong Y et al: Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* 2007, 102: 1799-1807.
20. Findor J et al: Primary biliary cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Autoimmunity reviews* 2002, 1: 220-225.
21. Dickson ER et al: Prognosis in primary biliary cirrhosis: Model for decision making. *Hepatology* 1989, 10: 1-7.
22. Borg PCJ et al: Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* 2006, 101: 2044-2050.

23. Haukeland JW et al: Incidence rates and causes of cirrhosis in a Norwegian population. Scand Journ if Gastroenterology 2007, 42: 1501-1508.
24. Mueller S et al: Alcoholic liver disease and hepatitis C: A frequently underestimated combination. World J Gastroenterol 2009, 15: 3462-3471.

## **VII: Takk til:**

- Alle pasientene som villig stilte opp og lot seg undersøke.
- Helsesekretærene ved Medisinsk Gastro- og Infeksjonsavdeling, OUS, Aker for god hjelp med pasientlogistikk og blodprøvetaking.
- John Willy Haukeland, OUS, Aker for statistisk førstehjelp.
- Annika Jøntvedt Bock for gjennomlesing og språklige tips.
- Og sist, men ikke minst: Zbigniew Konopski for alltid entusiastisk, tålmodig, grundig og god veiledning.

## **Intervjuskjema:**

Pasient: \_\_\_\_\_

Fødsels-/personnummer: \_\_\_\_\_

Dato for intervju: \_\_\_\_\_

### **Symptomer ved undersøkelsestidspunktet, pasientenes egen oppfatning:**

SICCA:

- S0: ingen
- S1: Lite plaget med tørrhet i øyne og munn
- S2: Moderat plaget
- S3: Sterkt plaget (trenger vann for å svelge mat, residiverende keratitter)

Leddsmerter:

- S0: ingen
- S1: Lite plaget med leddsmerter
- S2: Moderat plaget
- S3: Sterkt plaget (sterke leddsmerter)

Pruritus:

- P0: ingen
- P1: Lite plaget med kløe
- P2: Moderat plaget. Får klømerker men gjennomfører dagliglivet greit.
- P3: Sterkt plaget. Er meget hemmet i dagliglivet, har stort behov for å klø og har søvnproblemer om natten.



#### Asteni:

- A0: ingen
- A1: Lite plaget med slapphet.
- A2: Moderat plaget med slapphet, men uten at dette har alvorlig innvirkning på arbeid, matlaging og sosialt liv. Må hvile etter jobben for å fullføre dagen.
- A3: Sterkt plaget av slapphet. Dette går utover arbeid og daglige aktiviteter i stor grad.

#### Alkoholkonsum etter diagnosetidspunktet:

- D0: Totalt avholdende.
- D1: Lite, sporadisk forbruk, for eksempel et glass rødvin innimellom
- D2: Regelmessig forbruk, men under 15 g/dag (under en alkoholenhet).
- D3: Regelmessig forbruk på 15-30 g/dag (en til to alkoholenheter).
- D4: Regelmessig forbruk på over 30 g/dag (over to alkoholenheter).

#### Medikamentcompliance:

- M0: Fulgt behandlingen til punkt og prikke, med kun enkelte "uhell" innimellom.
- M1: Vært stort sett flink til å følge opp, men har hatt lengre perioder (uker/måneder) med slurv, der man ikke har tatt UrsoFalk (uten at dette har vært en del av et seponeringsregime).
- M2: Vært dårlig til å følge opp – kun brukt medikamentet sporadisk.